

甲状腺中毒性周期性四肢麻痺における誘発麻痺発作時のレニン・アルドステロン系及び下垂体・副腎系の変動に関する研究

金沢大学医学部内科学第二講座（主任：竹田亮祐教授）

宮 森 勇

（昭和51年9月18日受付）

緒 言

低K血性周期性四肢麻痺と甲状腺機能亢進症の合併頻度は、欧米に比べ日本や中国では高く、甲状腺機能亢進症患者の約2%に認められる¹⁾。甲状腺中毒性周期性四肢麻痺発作は甲状腺機能異常を除くと、家族性周期性四肢麻痺発作に極めて類似している²⁾。

1957年、Conn ら³⁾は周期性四肢麻痺患者では、麻痺発現前より尿中アルドステロン様物質の排泄増加が認められることを見だし、周期性四肢麻痺発現機構に、アルドステロンが積極的な役割を演じている可能性を示唆した。しかしその後、必ずしも麻痺発現前に、尿中アルドステロン排泄増加が認められないとの報告^{4)~6)}もあり、アルドステロンの四肢麻痺発現におよぼす役割については、未だ一定の見解は得られていない。また、ACTH 投与時、18-hydroxy-corticosterone (18-OH-B)の軽度増加がみられ、ACTH 投与による誘発麻痺発現は、副腎でのステロイド合成阻止剤である、Metyrapon 或は SU 9055 の前処置により防止しうることから 18-OH-B の四肢麻痺発現への関与を示唆する報告⁷⁾もみられる。近年、高血圧や浮腫などの病的状態に Deoxycorticosterone (DOC) や 18-OH-DOC などの ACTH 依存性鉱質コルチコイドの関与が注目されており、甲状腺中毒性周期性四肢麻痺の麻痺発作にも、この種のコルチコイドが関与している可能性も想定される。著者は、甲状腺中毒性周期性四肢麻痺患者の誘発麻痺発作発現における、アルドステロン及び ACTH 依存性コルチコイドの関与を検討する目的で、グルコース・インスリン (G.I) 負荷を行い、

誘発された麻痺発作前後の血漿レニン活性 (PRA)、血漿コーチゾール (PC) 及び血漿アルドステロン (PA) の経時的変動を調べた。その結果、甲状腺中毒性四肢麻痺における誘発麻痺発作には、アルドステロンは積極的に関与しておらず、又 ACTH、PC の変動から、ACTH 依存性鉱質コルチコイドの関与も否定的で、発作時の Renin-Aldosterone 系、ACTH-Cortisol 系の上昇反応は他の要因によって生じた、水・電解質の細胞内外 Shift に二次的に生じたものであると結論するに至ったので若干の考察を加えて報告する。

実 験 方 法

I. 対 象

周期性四肢麻痺の既往を有する甲状腺機能亢進症男子患者9名につき検討した。甲状腺機能は、BMR, T_3 -RSU, T_4 , 24時間 ^{131}I 摂取率のいずれも高値を示した (表1)。これらの患者の腎機能は正常で、うっ血性心不全の徴候も認めなかった。入院中、食事の食塩摂取量は、200mEq/日に制限した。

II. 四肢麻痺誘発法

四肢麻痺誘発試験に際しては、あらかじめ患者の承諾を得た後、Cardiac monitoring の下で午後より、正規インスリン20国際単位を含む50%グルコースを、毎分10~15mlの速度で肘静脈より点滴注入した。麻痺の程度は Shishiba ら⁸⁾に準じて4度に分類した。即ち、0度=正常筋力、1度=下肢あるいは上肢の重力に対する軽度の筋力低下、3度=腱反射消失を伴う四肢の完全弛緩性麻痺、2度=上肢および下肢における3度と1度の間の筋力低下とした。

Studies on the Renin-Aldosterone System and the Pituitary-Adrenal System in the Induced Thyrotoxic Periodic Paralysis. Miyamori Isamu Department of Internal Medicine (II), (Director: Prof. Ryoyu Takeda), School of Medicine, Kanazawa University.

Table 1. Basal metabolic rate (BMR), triiodothyronine resin uptake (T_3 -RSU), serum total thyroxine (T_4) and radioiodine uptake at 24 hours (24h- 131 I-Uptake) in nine patients with a history of thyrotoxic periodic paralysis

Patient	Age (years)	Sex	BMR (%)	T_3 -RSU (%)	T_4 (μ g/100 ml)	24h- 131 I-Uptake (%)
T. Y.	54	M	+ 21.2	41.6	16.7	45.8
S. N.	18	M	+ 18.8	43.2	14.3	71.3
I. M.	28	M	+ 55.5	44.2	14.6	61.6
Y. Y.	23	M	+ 29.4	45.0	16.6	68.6
T. I.	19	M	+ 25.0	43.5	13.8	54.5
Y. B.	45	M	+ 27.1	46.2	18.3	83.0
T. M.	27	M	+ 42.4	45.0	16.7	70.0
N. K.	27	M	+ 66.5	59.7	15.9	66.5
K. T.	33	M	+ 44.0	48.2	12.1	72.5
Mean	30		+ 36.7	46.3	15.4	66.0
\pm S D	12		16.5	5.4	1.9	10.9

Normal values: BMR = $\pm 10\%$, T_3 -RSU = 25 to 37 %, T_4 = 7.0 to 13.0 μ g/100 ml, 24 h- 131 I-Uptake = 10 to 40 %

Table 2. Changes of blood pressure in five patients with an induced complete quadriplegia.

Patient	Before		During complete quadriplegia		Within 30 min after the onset of complete quadriplegia	
	Syst.	Diast.	Syst.	Diast.	Syst.	Diast.
T. Y.	132 mmHg	62 mmHg	156 mmHg	72 mmHg	122 mmHg	54 mmHg
I. M.	114	60	162	58	116	58
Y. Y.	114	40	136	44	112	38
T. I.	108	48	134	44	110	40
K. T.	116	50	166	52	120	46
Mean	117	52	151	54	116	47
\pm S D	9	9	15	12	5	9

III. 検査項目と方法

血清電解質、ヘマトクリット (Hct), PRA, PC, PA および血糖測定用採血は、G・I 負荷前および後15~30分間隔で行い、麻痺発現後は1~2時間間隔で採血した。PRAはSkinner改良法によるBioassay⁹⁾にて行った。pooled plasmaの変動係数は10.9%以内

であった。PCはradioimmunoassayにより測定し、PAはBayardら¹⁰⁾の方法に準じpaperchromatographyにより分離抽出後radioimmunoassayにより測定した。pooled plasmaのwithin-及びbetween-assayの変動係数は、PCでは10.0%以内、PAでは14.3%以内であった。Hctは毛細管法、血清Na

およびKは、Technicon Auto Analyzer により測定した。血糖は糖酸化法¹¹⁾により測定した。

有意差検定は Student's t-test により行った。

結 果

9 例中 5 例にG・I 負荷後90分以内に完全四肢麻痺 (

3 度) に発展する麻痺発作が認められた。他の 3 例では、G・I 負荷後30分, 120分, 160分に一過性に下肢に1度の麻痺が認められ、他の1例では、観察期間中、麻痺は発現しなかった。

1. G・I 負荷により完全四肢麻痺発作が誘発された5例における血圧, 血尿中電解質, Hct, PC, PRA,

Table 3. Changes of plasma electrolytes, hematocrit (Hct), plasma renin activity (PRA), plasma cortisol (PC), plasma aldosterone (PA) and blood sugar during glucose and insulin infusion in five patients with an induced complete quadriplegia.

Patient	Before	Within 15 min before the onset of attack	Within 15 min after the onset of attack	During complete quadriplegia
Serum sodium concentration (mEq/l)				
T. Y.	143	127	—	147
I. M.	136	134	134	140
Y. Y.	149	138	135	144
T. I.	147	129	131	146
K. T.	144	135	128	142
Mean	144	133	132	144
±SD	5.0	4.5	3.2	2.9
Serum potassium concentration (mEq/l)				
T. Y.	4.2	2.9	—	2.4
I. M.	3.9	3.0	2.7	2.0
Y. Y.	3.7	3.6	2.2	1.8
T. I.	4.8	3.0	1.7	1.6
K. T.	4.5	3.3	2.1	1.7
Mean	4.2	3.2	2.2	1.9
±SD	0.4	0.3	0.4	0.3
Hematocrit (%)				
T. Y.	44.5	44.5	—	50.5
I. M.	43.5	36.5	41.5	45.0
Y. Y.	45.0	43.0	42.0	50.0
T. I.	40.5	38.0	35.0	43.7
K. T.	42.0	39.0	39.0	47.8
Mean	43.1	40.5	40.0	47.3
±SD	1.9	3.9	3.2	3.2
Plasma renin activity (ng/ml/h)				
T. Y.	1.8	1.3	—	8.9
I. M.	2.7	2.1	2.6	12.1
Y. Y.	2.8	2.0	1.8	9.2
T. I.	2.3	2.8	2.3	8.3
K. T.	1.7	1.6	1.9	7.3
Mean	2.3	2.0	2.2	9.2
±SD	0.5	0.6	0.4	1.8
				Cont.

Table 3 (cont.).

Patient	Before	Within 15 min before the onset of attack	Within 15 min after the onset of attack	During complete quadriplegia
Plasma cortisol ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)				
T. Y.	14.0	7.0	10.8	19.2
I. M.	9.2	6.6	9.2	14.0
Y. Y.	8.2	8.2	9.6	18.6
T. I.	7.6	9.0	12.0	22.5
K. T.	10.0	10.8	14.7	24.2
Mean	9.8	8.3	11.3	19.7
$\pm\text{SD}$	2.5	1.7	2.2	3.9
Plasma aldosterone ($\text{ng}/100\text{ ml}$)				
T. Y.	8.2	5.6	—	36.8
I. M.	10.4	4.7	7.5	37.6
Y. Y.	13.8	7.1	6.5	51.8
T. I.	11.8	11.8	8.2	42.3
K. T.	9.2	7.2	7.6	37.6
Mean	10.7	7.3	7.5	41.2
$\pm\text{SD}$	2.2	2.7	0.7	6.3
Blood sugar ($\text{mg}/100\text{ ml}$)				
T. Y.	113	952	—	258
I. M.	92	656	800	237
Y. Y.	123	920	964	297
T. I.	90	470	501	300
K. T.	87	858	1144	142
Mean	101	771	852	247
$\pm\text{SD}$	16	204	273	67

P A, 血糖及び尿量の変動。

1. 血圧の変動 (表2)

5例の血圧の平均値は負荷前, 収縮期 $117 \pm 9\text{ mmHg}$ 拡張期 $52 \pm 9\text{ mmHg}$ で完全四肢麻痺時には, 各々 151 ± 15 , $54 \pm 12\text{ mmHg}$ となり, 収縮期圧は有意に上昇し ($P < 0.001$), 完全四肢麻痺発現後, 30分以内に前値に復した。

2. 血清電解質, Hct, PRA, PC, PA 及び血糖の変動 (表3)

1) G・I 負荷前の平均値

血清 Na は $144 \pm 5.0\text{ mEq}/\ell$, 血清 K は $4.2 \pm 0.4\text{ mEq}/\ell$, Hct は $43.1 \pm 1.9\%$, PC は $9.8 \pm 2.5\mu\text{g}/100\text{ ml}$, 血糖は $101 \pm 16\text{ mg}/100\text{ ml}$ であった。PRA は $2.3 \pm 0.5\text{ ng}/\text{ml}/\text{h}$, PA は $10.7 \pm 2.2\text{ ng}/100\text{ ml}$ で, 正常対照者 (PRA $1.2 \pm 0.6\text{ ng}/\text{ml}/\text{h}$, PA $7.6 \pm 1.2\text{ ng}/100\text{ ml}$) に比し, PRA 及び PA は有意の増加 ($P < 0.05$) を示した。

2) 誘発麻痺発現前15分以内の平均値

血清 Na は $133 \pm 4.5\text{ mEq}/\ell$, 血清 K は $3.2 \pm 0.3\text{ mEq}/\ell$, Hct は $40.5 \pm 3.9\%$, PRA は $2.0 \pm 0.6\text{ ng}/\text{ml}/\text{h}$ PC は $8.3 \pm 1.7\mu\text{g}/100\text{ ml}$, PA は $7.3 \pm 2.7\text{ ng}/100\text{ ml}$ と, いずれも低下傾向を示した。これらの値は G・I 負荷前の値に比し, 有意であった ($P < 0.05$)。血糖は $771 \pm 204\text{ mg}/100\text{ ml}$ と, G・I 負荷前の値に比し, 有意に増加した ($P < 0.001$)。

3) 誘発麻痺発現後15分以内の平均値

血清 Na は $132 \pm 3.2\text{ mEq}/\ell$, Hct は $40.0 \pm 3.2\%$ と麻痺発現前15分値に比し, 有意の変動は認められなかった。血清 K は $2.2 \pm 0.4\text{ mEq}/\ell$ と, 誘発麻痺発現前15分以内の値に比し, 有意に低下した ($P < 0.05$)。PRA は $2.2 \pm 0.4\text{ ng}/\text{ml}/\text{h}$, PC は $11.3 \pm 2.2\mu\text{g}/100\text{ ml}$ で, この数値は, G・I 負荷前値の各々の値に比べて, 有意の変動は認められなかった。血糖は $852 \pm 273\text{ mg}/100\text{ ml}$ と高値に留まった。

4) 完全四肢麻痺発現時の平均値

血清 Na は $144 \pm 2.9 \text{ mEq/l}$ と、誘発麻痺発現後15分以内の値に比し、有意に増加した ($P < 0.01$)。血清 K は、 $4.7 \pm 0.3 \text{ mEq/l}$ と低値に留まった。Hct は、 $47.3 \pm 3.2\%$ と、誘発麻痺発現後15分以内の値に比し、有意の増加が認められ ($P < 0.01$) PRA は、 $9.2 \pm 1.8 \text{ ng/ml/h}$ 、PA は $41.2 \pm 6.3 \text{ ng/100ml}$ 、といずれも著明に

増加し ($P < 0.001$)、PC も $19.7 \pm 3.9 \mu\text{g/100ml}$ と誘発麻痺発現前15分以内の値に比し、有意に上昇した ($P < 0.05$)。血糖は $247 \pm 64 \text{ mg/100ml}$ と低下した ($P < 0.001$)。

以上、G・I 負荷により完全四肢麻痺発作を来した5例の結果をまとめたが、図1にその典型例(患者K. T.

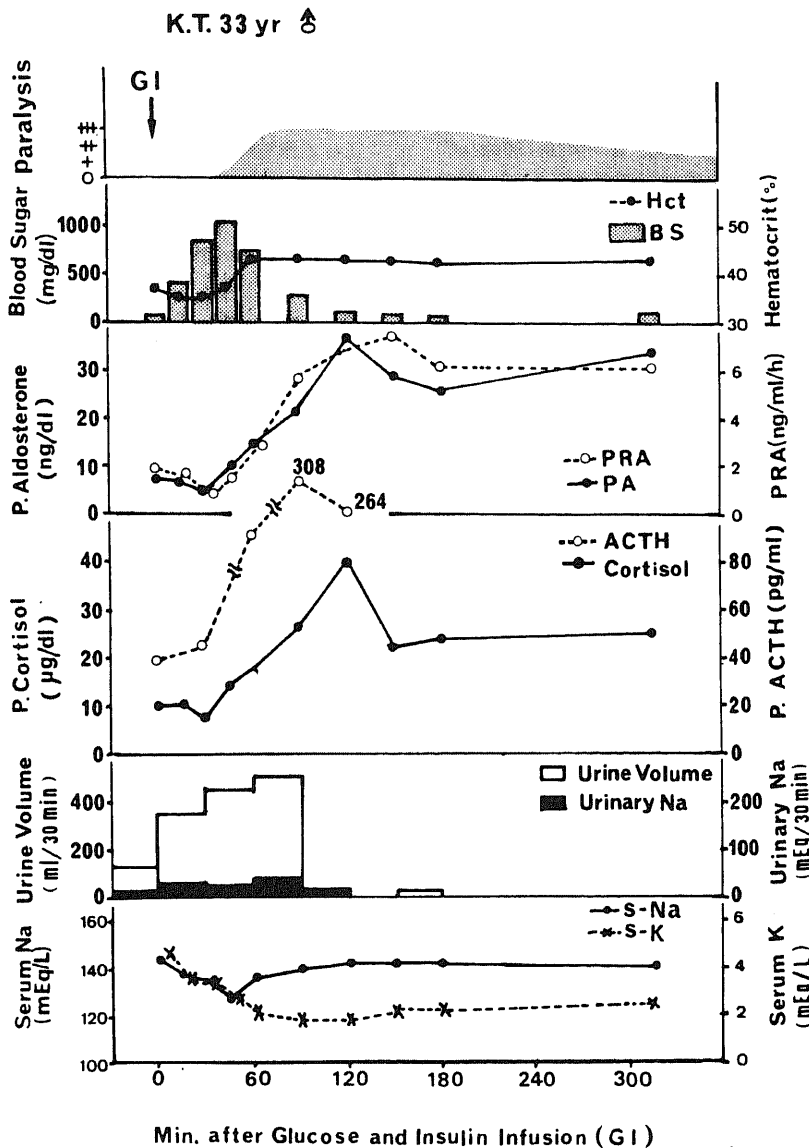


Fig. 1. Serial changes in blood sugar, hematocrit, plasma renin activity (PRA), plasma aldosterone, plasma ACTH, plasma cortisol, urine volume and electrolytes in serum and urine during glucose and insulin infusion in patient K. T. with an induced complete quadriplegia.

における、各パラメーターの経時的変動を示した。GI 負荷開始後45分後にて、上肢より始まる麻痺が誘発され、90分で完全四肢麻痺(3度)に移行した。血糖は30分で858 mg/100mlと上昇し、尿量は、GI 負荷後約90分間に Na 排泄増多を伴って1010mlに達した。血清Kは急速に低下し負荷開始後120分で1.8mEq/lの低値を示した。Hct, PRA, PC, PAは、麻痺発現前後では、いずれも変動を示さず、完全四肢麻痺移行時に Hct は増加し、PRA, PAとも著明に増加した。radioimmunoassay により測定した血漿 ACTH (RCC Co. England, within-及び between-assay の変動係数は各々13.4, 17.6%, 正常値10~80pg/ml) は、麻痺発現時では 40.0pg/ml と正常値を示したが、完全麻痺に移行した時期では 308 pg/ml と上昇した。PCは、やや遅れて、血漿ACTHと類似の上昇を示した。

3. 尿量及び尿中電解質の変動 (表4)

採尿を行った4例における GI 負荷開始時より、完全四肢麻痺発現時までの平均尿量は、1055±182mlで平

均Na及びK排泄量は各々56.2±14.0, 3.4±0.9mEqであった。完全四肢麻痺発現より後、2時間の平均尿量は308±120 ml, 平均 Na 及びK排泄量は各々13.8±5.7, 1.6±1.0mEq であった。

II. GI 負荷により麻痺が軽度又は全く誘発されなかった4例における血圧、血尿中電解質、Hct, PC, PA, 血糖及び尿量の変動

1. 血圧の変動 (表5)

3例の平均血圧は、負荷前収縮期123±12mmHg, 拡張期56±12mmHg であった。観察期間中、有意の変動は認めなかった。

2. 血清電解質, Hct, PRA, PC, PA及び血糖の変動 (表6)

血清 Naは負荷前145±2.4mEq/l から負荷開始30分後143±1.4mEq/l と低下がみられたが、有意の変動ではなかった。Hct, PRA, PC, PAは GI 負荷前の各々の値に比べ、有意の変動はみられなかった。血清Kは、負荷前4.4±0.4mEq/l から負荷開始

Table 4. Urinary volume, urinary sodium and potassium excretion before and after the onset of complete paralysis in four patients with an induced complete quadriplegia

Patient	From the beginning of infusion till the onset of complete paralysis	During 2 hours after the onset of complete paralysis
	Urinary volume (ml)	
I. M.	1320	170
Y. Y.	980	370
T. I.	910	—
K. T.	1010	385
Mean	1055	308
±SD	182	120
	Urinary sodium (mEq)	
I. M.	39.8	7.5
Y. Y.	73.6	15.2
T. I.	53.0	—
K. T.	58.2	18.6
Mean	56.2	13.8
±SD	14.0	5.7
	Urinary potassium (mEq)	
I. M.	2.9	0.4
Y. Y.	3.5	2.3
T. I.	2.5	—
K. T.	4.5	2.0
Mean	3.4	1.6
±SD	0.9	1.0

Table 5. Change of blood pressure in four patients in whom an induction produced only slight weakness of the legs or failed.

Patient	Before		60 min		90 min	
	Syst.	Diast.	Syst.	Diast.	Syst.	Diast.
N. K.	124 mmHg	58 mmHg	138 mmHg	58 mmHg	130 mmHg	54 mmHg
T. M.	118	40	120	46	118	52
Y. B.	138	68	132	76	148	80
N. S.	110	56	114	60	116	54
Mean	123	56	126	60	128	60
± S D	12	12	11	12	14	13

Table 6. Changes of electrolytes, hematocrit (Hct), plasma renin activity (PRA), plasma cortisol (PC), plasma aldosterone (PA) and blood sugar during glucose and insulin infusion in four patients in whom an induction produced only slight weakness of the legs or failed.

Patient	Before	30 min	60 min	120 min	180 min
Serum sodium concentration (mEq/l)					
N. K.	143	141	140	143	143
T. M.	143	144	142	145	140
Y. B.	144	143	144	146	148
N. S.	148	144	142	146	148
Mean	145	143	142	145	145
± S D	2.4	1.4	1.6	1.4	3.9
Serum potassium concentration (mEq/l)					
N. K.	4.6	4.8	4.2	4.4	4.1
T. M.	3.9	3.0	2.3	2.3	3.3
Y. B.	4.7	4.6	4.7	4.2	3.6
N. S.	4.5	4.1	4.3	4.2	4.5
Mean	4.4	4.1	3.9	3.8	3.9
± S D	0.4	0.8	1.1	1.0	0.5
Hematocrit (%)					
N. K.	41.0	41.0	41.0	40.0	43.0
T. M.	43.0	41.5	41.5	43.5	44.2
Y. B.	36.5	36.0	34.5	35.5	38.0
N. S.	46.0	43.0	44.0	46.0	46.0
Mean	41.6	40.4	40.3	41.3	42.8
± S D	4.0	3.0	4.1	4.6	3.4
Plasma renin activity (ng/ml/h)					
N K	2.5	2.3	2.3	2.3	2.1
T M	2.0	1.8	1.8	2.5	2.9
Y B	2.8	2.6	2.4	2.6	2.4
N S	2.6	2.2	2.1	2.2	2.8
Mean	2.5	2.2	2.2	2.4	2.6
± S D	0.3	0.3	0.3	0.2	0.4

Table 6 (cont).

Patient	Before	30 min	60 min	120 min	180 min
Plasma cortisol ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)					
N. K.	12.4	8.2	9.0	12.8	6.8
T. M.	6.6	5.9	8.0	11.6	10.6
Y. B.	9.4	—	12.5	10.1	—
N. S.	8.0	6.8	10.2	9.6	6.0
Mean	9.1	7.0	9.9	11.0	7.8
$\pm\text{SD}$	2.5	1.2	1.9	1.5	2.5
Plasma aldosterone ($\text{ng}/100\text{ ml}$)					
N. K.	11.2	10.8	10.5	9.3	10.4
T. M.	13.0	8.4	9.1	12.6	16.4
Y. B.	12.8	10.6	11.8	14.7	12.8
N. S.	13.6	10.4	8.6	10.0	14.0
Mean	12.7	10.1	10.0	11.7	13.4
$\pm\text{SD}$	1.0	1.1	1.4	2.5	2.5
Blood sugar ($\text{mg}/100\text{ ml}$)					
N. K.	104	424	450	250	183
T. M.	140	480	536	138	132
Y. B.	96	382	451	481	57
N. S.	78	427	495	200	70
Mean	105	428	483	267	110
$\pm\text{SD}$	26	40	41	150	59

Table 7. Urinary volume, urinary sodium and potassium excretion during the first three hours after the beginning of infusion in four patients in whom an induction produced only slight weakness of the legs or failed.

Patient	Urinary volume (ml)	Urinary sodium (mEq)	Urinary potassium (mEq)
N. K.	620	53	1.7
T. M.	380	31	6.0
Y. B.	400	30	4.3
N. S.	460	42	2.2
Mean	465	39	3.6
$\pm\text{SD}$	109	11	2.0

後 120 分で $3.8 \pm 1.0\text{mEq}/\ell$ と低下傾向を示したが、有意の変動ではなかった。血糖は負荷前の平均 $105 \pm 26\text{mg}/100\text{ml}$ から負荷開始後 60 分で頂値 $483 \pm 41\text{mg}/100\text{ml}$ と有意に増加した ($P < 0.01$)。この値は、完全四肢麻痺誘発患者 5 例の血糖の項値に比し、有意に低下していた ($P < 0.05$)。

3. 尿量及び尿中電解質の変動 (表 7)

GI 負荷開始後 3 時間の平均尿量は $465 \pm 109\text{ml}$ で、

尿中 Na 及び K の平均排泄量は各々、 39.0 ± 11.0 , $3.6 \pm 2.0\text{mEq}/\ell$ であった。

考 案

1. 誘発麻痺発作におけるレニン・アルドステロン系、および下垂体副腎系の関与について。

低 K 血症周期性四肢麻痺患者の自然、あるいは誘発による麻痺発作時の尿中アルドステロン排泄値に関し

ては、麻痺発現前より増加しているとするもの³⁾、増加がみられない、或は一定の傾向が認められないなどの報告^{4)~6)}があり、アルドステロンの麻痺発作に果たす役割については、未だ一定の見解は得られていない。この様に相反する成績が得られる理由には、一般に自然麻痺発作を予知することは困難であり、各種の誘発試験を行ったとしても、麻痺が誘発されるまでの時間に、ずれが生ずることなどが関係していると考えられる。甲状腺中毒性周期性四肢麻痺は甲状腺機能異常を除けば、家族性周期性四肢麻痺に極めて類似しているといわれ、²⁾ 著者の行った G・I 急速点滴静注法では、9 例中 5 例で、負荷後 90 分以内で完全四肢麻痺に移行する麻痺発作が誘発され、Shizume ら¹²⁾ の成績と同様の結果であった。これら完全四肢麻痺を誘発しえた患者 5 例では、麻痺発作発現前および後 15 分以内で血清 Na, Hct, PRA, PC および PA の変動はみられなかったが、血清 K は更に低下した。Hct, PRA, PC および PA は、完全四肢麻痺に発展した時点ではじめて、著明な増加を示した。これらの観察から、麻痺誘発試験にみられた高アルドステロン血症は、麻痺後、二次的に惹起された事は明らかであり、誘発麻痺発作発現機序への、アルドステロンの関与はないと結論された。最近、Streeten ら⁷⁾ は、ACTH 投与後、或は、G・I 負荷による誘発麻痺発作の発現は各々、Metyrapon 或は、Spironolactone 前処置により予防しうること、及び、麻痺に際し、18-hydroxy corticosterone が僅かながら増加していることを報告した。又、高血圧や浮腫などの病的状態に Deoxycorticosterone (DOC) や、18-hydroxy-DOC など、ACTH 依存性鉱質コルチコイドの関与が注目されてきており、誘発麻痺においても、ACTH 依存性鉱質コルチコイドが関与している可能性も否定し難い。しかし、患者 K. T. にみられた如く、血漿 ACTH は、麻痺発作発現前および、直後では変化せず、完全四肢麻痺移行時において、急速に上昇し、これに伴って、PC の増加が認められた。又、G・I 負荷により、完全四肢麻痺発作が誘発された他の 4 例でも、麻痺発作発現前および後 15 分以内では、PC に有意の変動は認めなかった。

これらの成績は、誘発麻痺の発現時点では、ACTH の過剰分泌がみられないことを示唆しており、従って、ACTH 依存性コルチコイドの分泌増加は、麻痺発現前に生じなかったと推定される。しかし PC が、副腎での全ての、ACTH 依存性コルチコイドの産生を反映しているとは考え難く、又、各種の ACTH 依存性コルチコイドが、種々の病態で、同一の変動を示すとは限らず、事実、低レニン性本態性高血圧症では、

DOC やコルチコステロンの増加を伴わず、18-hydroxy-DOC の分泌のみが、亢進しているという報告¹³⁾¹⁴⁾もある。この様な、副腎における、コルチコイド産生の異常が、低 K 血性周期性四肢麻痺においても生じているとすれば、正常域の ACTH 下でも、鉱質コルチコイドが増加している可能性も想定され、これらのコルチコイドが、麻痺発現に関与している可能性は否定できない。

2. 完全四肢麻痺移行時にみられた高アルドステロン症の成因について

完全四肢麻痺移行時には、著明な高アルドステロン血症がみられたが、この成因に関し、次の可能性が考えられた。まず、誘発により完全四肢麻痺がみられた 5 例の電解質、Hct PRA および PA の変動をみると、血清 Na は、G・I 負荷直後より低下し、Hct, PRA および PA も軽度低下し、麻痺発現時点でも著変を示さなかったが、完全四肢麻痺に発展すると急速に Hct が増加すると共に、PRA, PA の著明な増加がみられた。人に高張糖液を速やかに点滴注入すると、血清 Na の低下を伴って著明な水利尿が起こることが報告¹⁵⁾されている。完全四肢麻痺誘発例においてみられた如く、Hct は Na, 水利尿後に、血清 Na 正常化と共に増加した。この様な、水、電解質の変動は、高浸透圧非ケトン性糖尿病昏睡時の変動に類似しており¹⁶⁾、血清 Na 正常化を伴った Hct の増加は、細胞外液量の減少を示唆していると考えられた。細胞外液量の増減は、Hct の増減を伴って、PRA¹⁷⁾ およびアルドステロンの分泌¹⁸⁾を、それぞれ、抑制、刺激するので、G・I 負荷後にみられた血清 Na, Hct, PRA および PA の一連の変動は、細胞外液量の変動により惹起されたものと考えられる。

次に、完全四肢麻痺の誘発された 5 例では、G・I 負荷直後より、血清 K が低下し、一過性の過血糖を伴って、完全四肢麻痺に移行した。同様の所見は、Zierler や Andres,¹⁹⁾ Grob や Johns,²⁰⁾ Shizume ら¹²⁾ により、家族性及び甲状腺中毒性周期性四肢麻痺において認められている。Andres ら²¹⁾ は、動、静脈血の K 濃度の差から、血清 K の低下は、細胞外液より細胞内に、K が取り込まれる為に生ずることを示唆した。今回の成績では、完全四肢麻痺が誘発された 5 例の平均点滴速度は、毎分 14 ml であり、完全麻痺の起こらなかった 4 例の毎分 11 ml に比して速く、血清 K の低下も著明であった。

Otsuka や Ohtsuki²²⁾ によって、インスリンと細胞外液の K 濃度の低下が、麻痺発作の誘因に、重要な因子であることが、低 K 血性周期性四肢麻痺及び動

物実験において、証明されている。それ故、G・Iの急速な注入により、生じた過血糖が内因性インスリンの分泌を惹起し、外因性インスリンと共に、細胞内へのKの移動を促進し、麻痺を誘発するものと考えられる。

レニン分泌は、血清Kの濃度により影響を受けることが知られている。^{23)~25)} Himathongkam ら²⁶⁾は、正常人にグルコースを静注負荷した際、先ず血清Kの低下が起こり、次いでPRAの上昇が認められること、及びアルドステロンは、負荷開始後、低K血症により、抑制されるが、PRAの上昇に伴い、これよりやや遅れて増加することを報告している。従って、完全四肢麻痺移行時に認められた高アルドステロン血症は、血清Kの著明な低下が、レニン分泌を更に促進させ、この増加が、アルドステロン分泌を一層刺激した結果とも考えられた。一方、副腎皮質細胞内のK濃度が、アルドステロンの分泌の調節に重要であることが、動物実験で示されている^{27)~29)}。Birkhäuser ら³⁰⁾は、正常人において、アンジオテンシンIIの持続注入に加えて、高浸透圧及び高膠質溶液を注入することにより生じたアルドステロンの低下は、極く少量のKを負荷することにより、血清K濃度と無関係に防止しようことを見だし、アルドステロンの分泌調節には、細胞外液K濃度よりむしろ、副腎における細胞内K濃度が重要であることを示唆している。Olgard ら³¹⁾は、K平衡に変化を生じない無腎患者において、G・I負荷後、PAと血清Kとの間に負の相関があることを証明しているが、Cooke ら³²⁾は、この様な相関はなかったと報告している。

完全四肢麻痺誘発5例において、血清K濃度は、P Aの急激な上昇と共に、更に低下したが、完全四肢麻痺移行時にK排泄の増加が認められなかったことから、この血清K濃度の低下は、K平衡を変化させることなく、Kが細胞内へ移動することにより生じたものと推定される。副腎皮質における細胞内K濃度の増加は、直接アルドステロン分泌を刺激する可能性も考えられる。しかしG・I負荷時の、血清K濃度の低下が、細胞内K濃度の増加を伴っていることは、肝³³⁾³⁴⁾および筋²¹⁾において証明されているが、副腎皮質に関しては現在なお何らの知見も得られていない。又ACTHはアルドステロンの分泌刺激因子として知られている。Gollagher ら³⁵⁾は、正常人において、血漿ACTH及び、コーチゾールの分泌パターンは類似しており、コーチゾールの上昇はACTHの分泌増加後10分以内に起こることを報告している。従って完全四肢麻痺移行時、5例で認められたコーチゾールの増加は、ACTH分泌亢進を示唆していると考えられ、完全四肢麻

痺移行時にみられた高アルドステロン症には、ACTH分泌亢進の関与も想定された。患者K. T.においてみられたごとく、麻痺誘発時の血漿ACTHの増加は、Hctの上昇及び著明な浸透圧利尿を伴っていたことから、細胞外液量の変動が刺激となり生じたものと推定された。

3. 誘発麻痺発作の増悪因子としてのアルドステロン及びACTH依存性コルチコイドの可能性について
完全四肢麻痺が誘発された5例では、完全麻痺移行時にPA及びPCの著明な増加が認められたが、観察期間中、K排泄の増加は認められず、増加したアルドステロンが直ちに、K平衡を変化させ、麻痺に影響を与えた可能性は少いと考えられた。高アルドステロン症があったにもかかわらず、Kの排泄増加が認められなかったが、これは、アルドステロンが、電解質作用を生ずるまでに要するtime lagによるものと考えられる。³⁶⁾又、DOC、18-OH-DOC、18-OH-Bも、アルドステロンと類似の電解質作用を有するが、この作用は、アルドステロンに比し弱く、ACTHによりこれらの鉱質コルチコイドの分泌が亢進したとしても、アルドステロンを上回る影響を及ぼしている可能性はないと推定された。

結 語

甲状腺中毒性周期性四肢麻痺患者9名に、G・I負荷による麻痺発作誘発を行い、血清電解質、Hct、PRA、PC及びPAの変動と麻痺発作の関係を検討し、次の結果を得た。

1. G・I負荷により9例中5例に完全四肢麻痺が誘発され、他の4例中3例は軽度(1度)の下肢麻痺が認められ、他の1例では、麻痺は誘発されなかった。

2. 完全麻痺が誘発された5例では、G・I負荷直後より、血清Na、Hct、PRA、PAおよびPCは、不変ないし軽度低下を示した。これらの数値は、麻痺発現前15分以内でも、G・I負荷前値に比し、有意の変動はみられなかった。この間の血清Kは急速に低下した。完全四肢麻痺移行時には、Hct、PRA、PAおよびPCは、急激に上昇した。患者K. T.で測定した血漿ACTHは麻痺発現前是不変で、麻痺発現後完全四肢麻痺移行時に急激な上昇を示した。尿量、尿中Naは、G・I負荷直後より、完全四肢麻痺移行時までの間、著明な過血糖を伴って、急激に増加し、完全四肢麻痺移行後は、急速に低下した。尿中Kは不変であった。

3. 軽度下肢麻痺誘発3例および麻痺非誘発1例では、G・I負荷後の血糖上昇は、完全四肢麻痺誘発例に

比し、有意に低く、尿量、尿中 Na, K の著明な変化はみられなかった。G・I 負荷後より、3 時間の観察期間中、血清 Na, Hct, PRA, PA および PC には有意の変動はみられなかった。血清 K は軽度低下したが、G・I 負荷前値に比し有意ではなかった。

4. 以上の結果から、G・I 負荷後の麻痺発作誘発には、アルドステロンは積極的に関与しておらず、又、麻痺発作の発現前に、ACTH 及び PC の増加が認められなかった事から、ACTH 依存性鉱質コルチコイドの関与も否定的であると推論された。なお、完全四肢麻痺移行時に認められたアルドステロンの分泌亢進は主として、Hct, PRA の急激な上昇により示唆された如く、体液量の急激な減少により、惹起された二次的現象と考えられるが、K 平衡異常、および、血漿 ACTH の増加も、補足的にアルドステロン分泌に関与している可能性は否定できない。

謝辞、稿を終るに臨み御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました恩師竹田亮祐教授に深甚なる謝意を表します。また直接の御指導と御教示を賜りました森本真平助教授に深甚なる謝意を表します。また、日夜御協力下さいました斉藤善蔵博士、内田健三博士、上田操学士および研究室諸先生に感謝いたします。

文 献

- 1) Okinaka, S., Shizume, K., Watanabe, A., Irie, M., Noguchi, A., Kuma, S. and Ito, T. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 17, 1454 (1957).
- 2) Talbott, J. H. : Medicine, 20, 85 (1941).
- 3) Conn, J. W., Louis, L. H., Fajans, S. S., Streeten, D. H. and Johnson, R. D. : Lancet 1, 802 (1957).
- 4) Jones, R. V., McSwiney, R. R. and Brooks, R. V. : Lancet 1, 177 (1959).
- 5) Rowley, P. T. and Kliman, B. : Am. J. Med 28, 376 (1960).
- 6) Dieckman, H., Mertens, H. G., Voigt, K. D. and Vokwein, U. : Klin. Wochenschr. 41, 178 (1963).
- 7) Streeten, D. H. P. and Speller, P. J. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 39, 326 (1974).
- 8) Shishiba, Y., Shimizu, T., Saito, T. and Shizume, K. : Metabolism 21, 285 (1972).
- 9) Skinner, S. L. : Circ. Res. 20, 391 (1967).
- 10) Bayard, F., Beitins, I. Z., Kowarski, A. and Migenon, C. J. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 31, 1 (1970).
- 11) Cawley, L. P., Spear, F. E. : and Kendall, R. : Am. J. Clin. Pathol. 32, 195 (1959).
- 12) Shizume, K., Shishiba, Y., Sakuma, M., Yamauchi, H., akao, K. and Okinaka, S. : Metabolism 15, 138 (1966).
- 13) Melby, J. C., Dale, S. L. and Wilson, T. E. : Circ. Res. 28 4(Suppl II), II-143 (1971).
- 14) Messerli, F. H., Kuchel, O., Nowaczynski, W., Seth, K., Honda, M., Kubo, S., Boucher, R., Tolis, G. and Genest, J. : Circulation 53, 406 (1976).
- 15) Seldin, D. W. and Tarail, R. : Am. J. Physiol. 159, 160 (1949).
- 16) Kleeman, C. R. and Liberman, B. : In Maxwell, M. H. and C. R. Kleeman (eds) Clinical Disorders of Fluid and Electrolytes Metabolism. McGraw-Hill, New York, p.971-994 (1972).
- 17) Pickens, P. T. and Enoch, B. A. : Cardiovasc. Res. 2, 157 (1968).
- 18) Bartter, F. C., Liddle, G. W., Duncan, L. E. Jr., Barber, J. K. and Delea, C. : J. Clin. Invest. 35, 1306 (1956).
- 19) Zieler, K. L. and Andres, R. : J. Clin. Invest. 36, 300 (1957).
- 20) Grob, D. and Johns, R. J. : Amer. J. Med. 23, 356 (1957).
- 21) Andres, R., Baltzan, M. A., Cader, C. and Zierler, K. L. : J. Clin. Invest. 41, 108 (1962).
- 22) Otsuka, M. and Ohtsuki, I. : Amer. J. Physiol. 219, 1178 (1970).
- 23) Veyrat, R., Brunner, H. R., Mannine, E. L. and muller, A. F. : Urol. Nephrol. 73, 1969 (1967).
- 24) Dluhy, R. G., Underwood, R. H. and Williams, G. H. : J. Appl. Physiol. 28, 299 (1970).
- 25) Brunner, H. R., Bear, L., Searley, J. E., Ledingham, J. G. G. and Laragh, J. H. : J. Clin. Invest. 49, 2128 (1970).
- 26) Himathongkam, T., Dluhy, R. G. and Williams, G. H. : J. Clin. Endocr. 41, 153 (1975).
- 27) Cushman, P. Jr. : Endocrinology 84, 808 (1969).

- 28) Boyd, J. E., Palmore, W. P. and Mulrow, P. J. : *Endocrinology* 88, 556 (1971).
- 29) Baumer, J. S., David, J. O., Johnson, J. A. and Witty, R. T. : *Amer. J. Physiol.* 220, 1094 (1971).
- 30) Birkhäuser, M., Gaillard, R., Riondel, A. M., Scholer, D., Valloton, M. B. and Muller, A. F. : *Europ. J. Clin. Invest.* 3, 307 (1973).
- 31) Olgaard, K. : *Acta Med. Scand.* 198, 213 (1975).
- 32) Cooke C. R., Horvath, J. S., Moore, M. A., Bledsoe, T. and Walker, W. G. : *J. Clin. Invest.* 52, 3028 (1957).
- 33) Fenn, W. O. : *J. Biol. Chem.* 128, 297 (1939).
- 34) Fenn, W. O. and Haege, I. F. : *J. Biol. Chem.* 136, 87 (1940).
- 35) Gallagher, T. F., Yoshida, K., Roffwarg, H. D., Fukushima, D. K., Weitzman, E. D. and Hellman, L. : *J. Clin. Endocrinol.* 36, 1058 (1973).
- 36) Ross, E. J., Reddy, W. J., Rivera, A. and Thorn, G. W. : *J. Clin. Endocrinol.* 19, 289 (1959).

Abstract

Changes in serum electrolytes, hematocrit (Hct), plasma renin activity (PRA), plasma cortisol (PC) and plasma aldosterone (PA) induced by glucose and insulin (GI) infusion were serially investigated in nine patients with periodic thyrotoxic paralysis. An attack which developed into complete quadriplegia was induced within 90 min after the initiation of GI infusion in five of nine patients. Only a slight paralysis of the legs was produced in the other three patients and induction did not materialize in one. In five patients with complete quadriplegia, the mean values of serum sodium and potassium concentrations, Hct, PRA, PC and PA slightly decreased immediately after the initiation of the GI infusion. Induction of paralytic attack was not accompanied by any significant changes in serum sodium concentration, Hct, PC and PA either 15 min before or after the onset of attack, while the serum potassium concentration progressively decreased and an increase in PC and PA associated with an increase of Hct and PRA reached a peak level at the stage of complete quadriplegia. In patient K. T. plasma ACTH did not show any change before the onset of paralysis, while it increased abruptly during the development of complete paralysis. The marked increase in urinary volume, urinary sodium and blood sugar was observed after the initiation of GI infusion and rapidly decreased after the development of complete paralysis. On the other hand, in four patients in whom an infusion produced slight or no paralysis of the legs, changes in serum sodium concentration, Hct, PRA, PC and PA were insignificant while serum potassium concentration was slightly but insignificantly decreased. The rise of blood sugar was significantly lower than in those who developed complete paralysis.

These results suggest that aldosterone does not play an active role in the induction of paralytic attack by GI infusion, and the ACTH dependent mineralocorticoids (MC) will also be unlikely to be involved since an increase of endogenous ACTH secretion was not observed preceding the onset of an attack, although the possible role of increased MC due to altered steroidogenesis still remains to be elucidated.

Hyperaldosteronism seen during the development of complete quadriplegia was considered to be secondarily caused by volume depletion, as demonstrated by simultaneous increase in PRA and Hct, and partly by a change in potassium homeostasis and the increase in ACTH secretion.